

Эффективность добавления к стандартной терапии подростков с тяжелыми формами акне системных глюкокортикоидов: рандомизированное контролируемое исследование

Л.С. Круглова, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>, kruglovals@mail.ru

Н.В. Грязева , <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>, tynrnik@yandex.ru

А.В. Тамразова, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А

Резюме

Введение. Препаратом первого выбора в лечении тяжелых форм вульгарных акне является изотретиноин. Снизить вероятность развития «ретинового» дерматита и обострения акне на начальных этапах терапии изотретиноином помогает комбинирование системных ретиноидов с дюрантными кортикостероидами.

Цель. Определить эффективность комбинированного использования изотретиноина и дюрантного кортикостероида при лечении тяжелых форм вульгарных акне.

Материалы и методы. В одноцентровом проспективном параллельном рандомизированном контролируемом неслепом исследовании приняли участие 26 пациентов с «тяжелой» и «очень тяжелой» степенью по шкале IGA, которые были разделены на 2 группы с помощью блочной рандомизации. 13 пациентов (группа А) получали комбинированную терапию изотретиноином 0,5 мг/кг/сут (кумулятивная доза от 120–150 мг/кг) 8 мес. и внутримышечные инъекции бетаметазона дипропионата (2 мг) + бетаметазона натрия фосфата (5 мг) по 1 мл 2 раза в первый месяц. 13 пациентов (группа Б) получали монотерапию изотретиноином 0,5 мг/кг/сут (кумулятивная доза от 120–150 мг/кг) 8 мес. Исследование длилось 8 мес. и состояло из 4 визитов (1-й визит, 1, 4 и 8-й мес.), при каждом посещении был произведен фотоконтроль, подсчет количества воспалительных и невоспалительных элементов, определен индекс ДИА, ДИКЖ и степень по шкале IGA.

Результаты. Количество пациентов, достигших двухбального снижения степени тяжести по шкале IGA («чистая» или «почти чистая кожа») через 8 мес. в группе А было выше, чем в группе Б (76% против 30%). Снижение количества узлов было значительно выше в группе А (89,2% против 22,3%). В группе А не было зафиксировано обострений на фоне приема изотретиноина, в группе Б – 38% пациентов. Также мы выявили зависимость между достижением двухбального снижения степени по шкале IGA через 8 мес. и наличием обострений на фоне приема изотретиноина ($p = 0,012$). При анализе ДИКЖ между двумя группами нам не удалось выявить статистически значимых различий.

Выводы. Комбинированная терапия изотретиноином и дюрантным кортикостероидом снижает количество обострений, демонстрирует пациентам видимый эффект уже через месяц, тем самым повышая комплаентность, улучшая качество жизни и снижая риск образования рубцов.

Ключевые слова: тяжелые формы акне, нодулярные акне, изотретиноин, дюрантный кортикостероид, бетаметазон

Для цитирования: Круглова Л.С., Грязева Н.В., Тамразова А.В. Эффективность добавления к стандартной терапии подростков с тяжелыми формами акне системных глюкокортикоидов: рандомизированное контролируемое исследование. *Медицинский совет.* 2022;16(6):202-209. <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-202-209>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Efficacy of adding systemic glucocorticosteroids to standard therapy in adolescents with severe acne: a randomized controlled trial

Larisa S. Kruglova, <https://orcid.org/0000-0002-5044-5265>, kruglovals@mail.ru

Natalia V. Gryazeva , <https://orcid.org/0000-0003-3437-5233>, tynrnik@yandex.ru

Anait V. Tamrazova, <https://orcid.org/0000-0002-4672-697X>, anaittamrazova@gmail.com

Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia

Abstract

Introduction. Isotretinoin is the first-choice drug in the treatment of severe forms of acne vulgaris. The combination of systemic retinoids with durant corticosteroids helps to reduce the likelihood of developing “retinoic” dermatitis and exacerbation of acne in the initial stages of isotretinoin therapy.

Purpose of the study. Determination of the effectiveness of the combined use of isotretinoin and a durant corticosteroid in the treatment of severe forms of acne vulgaris.

Materials and methods. Twenty six patients with “severe” or “very severe” grade on the IGA scale were included in this randomised, controlled comparative study. Thirteen patients (group A) were treated with isotretinoin 0.5 mg/kg/day (cumulative dose from 120 to 150 mg/kg) for 8 months and 2 injections of betamethasone dipropionate + betamethasone sodium phosphate at dose 1 ml (2 mg + 5 mg/1 ml) at first month (1 injection per two weeks) and thirteen patients (group B) were treated with combined therapy with isotretinoin at a dose of 0.5 mg/kg/day (cumulative dose from 120 to 150 mg/kg) for 8 months and assessment was based on the IGA scale, counting the number of inflammatory and non-inflammatory elements, indicators DIA (dermatological index of acne) and DLQI and was done at baseline, 1, 4 and 8 months of treatment.

Results. At month 8, compared to group B, group A showed more significant decrease in IGA score and 76% patients achieved “clear” or “almost clear skin” degree (76% vs. 30%). The reduction in the number of inflammatory and non-inflammatory elements showed a marked clinical improvement in group A (89.2% vs 22.3 % for nodules). The decrease in DIA was 88.3% in group A and 71.3% in group B. Exacerbations of acne were recorded in 0% (group A) vs 38.0% (group B) of patients. We also found a relationship between the achievement of a 2-point reduction in the degree on the IGA scale after 8 months and the presence of exacerbations while taking isotretinoin ($p = 0.012$). Analyzing the DLQI between the two, we were unable to identify statistically significant differences.

Conclusions. Combines use of long acting steroid with isotretinoin provides synergic effect while minimizing the side effect of isotretinoin (decreases the number of exacerbations), demonstrates a visible effect to patients within a month, thereby increasing compliance, improving the quality of life and reducing the risk of scarring.

Keywords: severe acne, nodular acne, isotretinoin, durant corticosteroid, betamethasone

For citation: Kruglova L.S., Gryazeva N.V., Tamrazova A.V. Efficacy of adding systemic glucocorticosteroids to standard therapy in adolescents with severe acne: a randomized controlled trial. *Meditsinskiy Sovet.* 2022;16(6):202–209. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2022-16-6-202-209>.

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

ВВЕДЕНИЕ

Акне – это распространенное хроническое воспалительное заболевание пилосебоциального комплекса, сопровождающееся появлением открытых и закрытых комедонов, папул, пустул и узлов [1]. Вульгарные угри поражают до 85% молодых людей в возрасте от 12 до 25 лет и являются причиной ежегодного обращения к дерматологу более 3% подростков [2].

В исследованиях отмечается постоянный рост заболеваемости вульгарными угрями, что обусловлено более ранним половым созреванием, широким распространением западной диеты, генетическим дрейфом, загрязнением окружающей среды и другими экспозом- факторами [3].

В развитии акне пусковая роль принадлежит количественному и качественному изменению кожного сала в период полового созревания, возникающему под воздействием как гормональных (во многом генетически обусловленных), так и негативных экспозом- факторов [4]. Нарушение микробного равновесия на коже, а также переход к анаэробной среде, обусловленные гиперкератинизацией пилосебоциальной единицы, способствуют усиленному размножению штаммов *Cutibacterium acnes*, которые, в свою очередь, активируют врожденный иммунитет через экспрессию провоспалительных цитокинов [5].

Клиническая картина акне разнообразна и варьирует от легких комедональных до тяжелых нодулярных форм и, как правило, не представляет трудностей в диагностике.

Наиболее значимой проблемой в лечении пациентов с акне является неправильная оценка данного состояния как врачами, так и пациентами. Издавна бытующее мнение, что вульгарные акне – это «нормальное» состояние в подростковом возрасте, приводят к позднему и в большинстве случаев нерациональному лечению.

Пациенты зачастую откладывают посещение дерматолога на срок до 1 года после появления симптомов акне, рассматривая вульгарные угри как недолговечное, саморазрешающееся состояние, которое не требует лечения [6]. С другой стороны, специалисты области здравоохранения зачастую недооценивают влияние акне на психологическое состояние пациента. В исследовании J. Tan et al., заключавшемся в опросе пациентов и клиницистов, было выявлено значительное различие в оценке влияния акне на качество жизни [7]. Активное общение в интернет-пространстве, где фотографии стали неотъемлемой частью жизни подростков, учеба и трудоустройство на работу, занятия спортом, социальные активности обуславливают необходимость эффективной и адекватной терапии вульгарных акне.

При длительном течении заболевания нередко у пациентов с вульгарным акне наблюдается феномен «стигматизации», который проявляется ощущением неприятия больного акне окружающими людьми [8, 9]. Разумеется, во многом переживания пациента усиливаются собственными фобиями и домыслами, но «стигматизация» больных с акне подтверждена научными исследованиями. Так, две трети респондентов в исследовании C. Stamu-O'Brien et al. при просмотре фотографий людей с акне в первую очередь обратили внимание на состояние кожи, а при демонстрации подростков без акне наибольшее внимание респондентов привлекали глаза [10]. При приеме на работу опытные менеджеры оценили соискателей со следами постакне значительно ниже, чем кандидатов с чистой кожей. Воспалительные элементы на лице ассоциируются с небрежностью и пренебрежением гигиеническими процедурами: чем более выражены были клинические проявления болезни, тем хуже оценивали человека. И несмотря на то что современные тенденции общества склоняются в сторону все большей

толерантности и принятия любого образа, наличие на лице выраженных косметических дефектов, особенно сопровождающихся пустулизацией, заставляет пациента избегать людей и чувствовать себя отверженным [11].

На долю тяжелых акне, к которым относятся нодулярные, конглобатные и фульминантные формы, приходится до 10% от общей заболеваемости данным дерматозом, и именно эти формы, несмотря на относительно невысокую распространенность, оказывают наиболее сильное психологическое воздействие на молодых людей [2, 4]. Поражение косметически значимых зон приводит к высокому уровню стресса, развитию социофобии, сексуальной дисфункции, сокращению дальнейших возможностей трудоустройства, стигматизации, депрессии и суицидальным мыслям [12].

Помимо выраженных клинических проявлений, тяжелые формы практически всегда разрешаются рубцеванием [13]. Формирование рубцов также относится к главным «страхам» пациентов с акне, особенно это характерно для женщин [14]. Помимо генетических и демографических факторов (преобладание рубцов у лиц мужского пола), на формирование симптомокомплекса постакне влияет степень воспалительной реакции, тяжесть угрей, травматизация и время от манифестации заболевания до начала адекватной терапии [14–16].

На сегодняшний день изотретиноин (13-цис-ретиноевая кислота) является единственным средством для терапии тяжелых форм акне, чья эффективность доказана миллионами вылеченных пациентов [17]. Основным механизмом действия данного препарата является снижение производства сальными железами себума, что приводит к снижению колонизации *S. acnes* и прерывает последующий каскад воспалительных реакций, ведущих к образованию вульгарных угрей [17, 18].

Однако, несмотря на многолетний опыт применения и доказанную эффективность изотретиноина, терапия тяжелых форм акне имеет ряд проблем:

Со стороны специалистов здравоохранения:

Безопасность. Многие дерматологи откладывают терапию изотретиноином или назначают его в заниженных дозах, опасаясь развития побочных эффектов [19]. Так как тератогенность является дозозависимым эффектом, то беременность или ее планирование являются основным противопоказанием для назначения ретиноидов [20]. Другие побочные эффекты, такие как ретиновый хейлит, сухость кожных покровов, ксерофтальмия, ретиновый дерматит, носовое кровотечение, развиваются вследствие снижения активности сальных желез, являются дозозависимыми и хорошо корректируются средствами адъювантной терапии. Транзиторное повышение активности печеночных ферментов также может встречаться у пациентов, принимающих изотретиноин, однако в большинстве случаев не является выраженным и не служит поводом для прекращения данной терапии [21]. Другие осложнения встречаются намного реже или вовсе не имеют доказанной связи с приемом ретиноидов [20, 21]. Парадоксальным осложнением является обострение акне на 1–2-м мес. терапии изотретиноином, которое приводит к значительному ухудшению клинической картины [22]. Факторами

риска для подобных обострений являются тяжелые формы акне, семейная предрасположенность и мужской пол [23]. Данное осложнение купируется добавлением к основной терапии кортикостероидов, и после этого терапия ретиноидами может быть продолжена, однако основная опасность подобного воспаления заключается в образовании новых глубоких элементов, которые повышают риск образования рубцов после их разрешения.

Со стороны пациентов:

Самолечение. Развитие социальных сетей активно способствует распространению домыслов и мифов про вульгарное акне. Откровенная глупость соседствует с рекламными постами, опираясь на «проверенные» народные средства. Все это приводит к тому, что подростки обращаются за медицинской помощью намного позже, отдавая предпочтение экспериментам и самолечению [10, 24].

Комплаенс. Конечная цель любой назначенной медикаментозной терапии – достижение определенных желаемых результатов у соответствующих пациентов. Однако, несмотря на правильно подобранную терапию, результаты лечения могут быть недостижимы, если пациенты не соблюдают назначения дерматолога. К сожалению, нарушения врачебных рекомендаций наиболее часто встречаются именно среди лиц подросткового возраста. Снижение комплаенса связывают с длительностью лечения, неудачным выбором лекарственных форм, количеством назначенных препаратов, наличием побочных эффектов и низкой скоростью «ответа заболевания» на назначенную терапию [25].

Несмотря на то что эффективные схемы лечения тяжелых форм акне существуют уже несколько десятилетий, они до сих пор не до конца отвечают современным требованиям и ожиданиям молодых пациентов, что в итоге приводит к прерыванию и недостижению терапевтического результата. Наличие данных особенностей обуславливают актуальность поиска новой комбинированной терапии тяжелых форм акне, способной уменьшить силу воспалительной реакции, предотвратить появление обострений в первый месяц терапии, сохраняя приверженность пациентов к непрерывному лечению, тем самым снижая вероятность формирования рубцов.

Цель исследования – определить эффективность комбинированной терапии изотретиноином и системным дюрантным кортикостероидом (бетаметазона дипропионат + бетаметазона натрия фосфат).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Дизайн исследования

Данное исследование является одноцентровым проспективным параллельным рандомизированным контролируемым неслепым (открытым). Длительность исследования составляла 8 мес. и включала 26 пациентов (18 мужского пола и 8 женского пола) с тяжелыми формами акне. Тяжесть течения акне определялась согласно Клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов от 2020 г.

На этапе отбора пациентов был выполнен визуальный осмотр и назначен биохимический анализ крови (АЛТ,

АСТ, креатинин, триглицериды, щелочная фосфатаза, уровень глюкозы, уровень бета-ХГЧ для девочек). В исследование были включены пациенты с «тяжелой» и «очень тяжелой» степенью по шкале IGA (Investigator's Global Assessment scale). Рандомизация осуществлялась с использованием блоков для достижения равного количества пациентов в каждой из групп. Размер блока соответствовал 26, а коэффициент распределения 1:1.

В первый день исследований (Д1) всем пациентам был произведен осмотр с подсчетом количества воспалительных и невоспалительных элементов, фотоконтроль для визуализации результатов лечения, определение дерматологического индекса акне (ДИА), подсчет дерматологического индекса качества жизни (ДИКЖ) и назначено лечение: группа А (n = 13) получала комбинированную терапию изотретиноином и системным кортикостероидом, группа Б (n = 13) – стандартную терапию изотретиноином.

В ходе последующих посещений (Д2 – через 1 мес., Д3 – через 4 мес., Д4 – через 8 мес.) был также проведен визуальный осмотр с фотоконтролем, подсчитано количество воспалительных и невоспалительных элементов и ДИКЖ. Биохимический анализ крови был произведен в первый день исследования, через 1 мес. и через 4 мес. для контроля безопасности терапии.

Гипотеза исследования (положение, что комбинированная терапия тяжелых форм акне более эффективна по сравнению со стандартной) проверялась при помощи статистического анализа полученных результатов.

Критерии включения:

- Возраст от 12 до 17 лет включительно
- Тяжелая и очень тяжелая степень акне по шкале глобальной оценки исследователя тяжести акне IGA (Investigator's Global Assessment scale)
- Результаты общего и биохимического анализа крови в пределах нормы
- Отсутствие беременности, подтвержденное отрицательным анализом крови (бета-ХГЧ менее 5 МЕ/л) и отказ от планирования таковой
- Наличие подписанного пациентом или законным представителем информированного согласия на участие в исследовании и на последующее опубликование данных с условием соблюдения правил конфиденциальности.

Критерии не включения:

- Наличие сопутствующих патологий, являющихся противопоказаниями для назначения изотретиноина или системных кортикостероидов.

Критерии исключения:

- Выявление нежелательных реакций, требующих отмены препаратов, используемых в исследовании.

Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета при ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ (протокол № 03у/2020 от 09.06.2020 г.). Все пациенты или их законные представители подписывали информированное согласие.

Исследование проводилось на кафедре дерматовенерологии и косметологии ФГБУ ДПО «ЦГМА» с июня 2020 г. по сентябрь 2021 г. и состояло из четырех визитов: в пер-

вый день исследования (Д1 – до лечения), через 1 мес. (Д2), через 4 мес. (Д3) и через 8 мес. (Д4) от начала терапии.

В ходе исследования группа А получала изотретиноин 0,5–0,7 мг/кг/сут перорально (кумулятивная доза 120–150 мг/кг) в течение 8 мес. и внутримышечные инъекции бетаметазона дипропионата (2 мг) + бетаметазона натрия фосфата (5 мг) по 1 мл 1 раз в 14 дней в течение 1 мес. Данный тип кортикостероида был выбран ввиду содержания водорастворимой фракции (быстродействующая форма) и микрокристаллической фракции (депо-форма), которые способствуют оказанию выраженного противовоспалительного эффекта с первых суток, а также его пролонгации для предупреждения обострения акне, которые возникают, как правило, на стадии инициации терапии изотретиноином. Группа Б получала терапию изотретиноином в дозе 0,5–0,7 мг/кг/сут перорально (кумулятивная доза 120–150 мг/кг) в течение 8 мес. Также всем пациентам для уменьшения распространенных побочных эффектов изотретиноина были даны рекомендации по использованию средств адьювантной терапии для увлажнения и очищения кожи лица (рис. 1).

Основной исход исследования

Основной конечной точкой исследования было достижение двухбалльного снижения степени IGA за 8 мес.

Дополнительные исходы исследования

Дополнительными исходами исследования являлось наличие или отсутствие обострений акне на фоне терапии изотретиноином, динамика снижения количества воспалительных и невоспалительных элементов и ДИКЖ в ходе исследования.

Методы регистрации исходов

Оценка эффективности терапии осуществлялась во время каждого из четырех визитов посредством визуального осмотра пациента, подсчета количества воспалительных и невоспалительных элементов на лице, заполнения пациентами опросников ДИКЖ. Также во время осмотра фиксировалось наличие или отсутствие обострения клинической картины. Исходя из количества патологических элементов на лице, была установлена степень тяжести акне по шкале IGA. Все данные были занесены в программу MS Excel (версия 2104).

Для контроля активности печеночных ферментов был трижды произведен биохимический анализ крови.

Статистический анализ

Размер выборки предварительно не рассчитывался. Анализ данных выполнен с использованием пакета статистических программ StatTech, версия 1.2.0 (Статтех, Россия). Описание количественных показателей выполнено с указанием медианы (25-й; 75-й процентиля). Для сравнения независимых групп по количественному показателю использовали U-критерий Манна – Уитни.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На этапе скрининга было отобрано 26 пациентов (18 мужского и 8 женского пола), возраст самого младшего составлял 12 лет, а самого старшего – 17. В группу А вошли 8 пациентов с «тяжелой» и 5 пациентов с «очень

● **Рисунок 1.** Дизайн исследования
● **Figure 1.** Study design



тяжелой», а в группу Б – 10 пациентов с «тяжелой» и 3 с «очень тяжелой» степенью тяжести акне по шкале IGA. Среднее значение индекса ДИА соответствовало 11,2 в группе А и 10,8 – в группе Б. Среднее значение ДИКЖ соответствовало $19,6 \pm 7,4$ для группы А и $18,9 \pm 8,1$ для группы Б (табл. 1).

Основные результаты исследования

Нами был проведен анализ достижения двухбалльного снижения по шкале IGA в зависимости от метода лечения. Таким образом, к 8-му мес. исследования в группе А у 10 пациентов (76%) наблюдалось двухбалльное снижение степени по шкале IGA, в то время как в группе Б подобное снижение было у 4 пациентов (30%). Согласно полученным данным при оценке достижения двухбалльного снижения по шкале IGA в зависимости от метода лечения были установлены существенные различия ($p = 0,047$). Шансы отсутствия двухбалльного снижения в группе А были ниже в 7,5 раза по сравнению с группой Б, различия шансов были статистически значимыми (ОШ = 0,13; 95% ДИ: 0,02–0,76).

Дополнительные результаты исследования

Нами также были выявлены статистически значимые различия ($p = 0,039$) при анализе показателя «наличие обострений» в зависимости от выбранного метода лечения в группе А и Б. В группе А обострений не наблюдалось, в то время как в группе Б ухудшение клинической картины было зарегистрировано у 5 пациентов (38%).

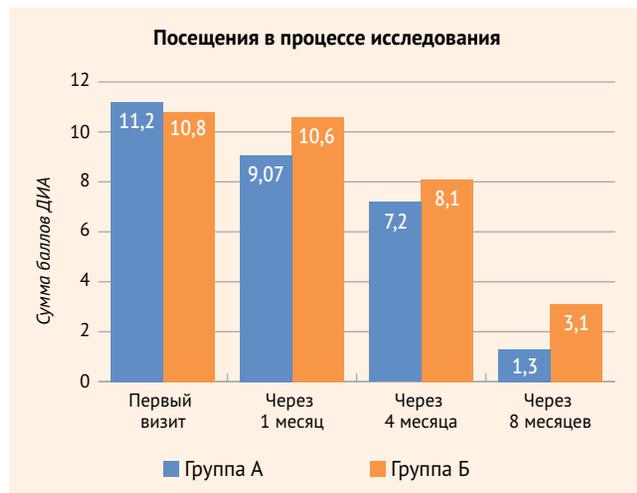
В результате сопоставления суммы баллов ДИА в группе А (снижение на 88,3%) и группе Б (снижение на 71,3%) через 8 мес. в зависимости от метода лечения, представленной на рис. 2, были выявлены существенные различия ($p = 0,011$). При сравнении суммы баллов ДИА до лечения, через 1 мес. и через 4 мес. в зависимости от метода лечения в группе А и группе Б нам не удалось выявить статисти-

● **Таблица 1.** Характеристика участников исследования
● **Table 1.** Characteristics of study participants

Показатели	Изотретиноин	Изотретиноин + системные ГКС
Пол (женский), абс., (%)	6 (60)	4 (40)
Пол (мужской), абс., (%)	7 (44)	9 (56)
Возраст, годы	15 ± 2	16 ± 1
Тяжелая форма акне, абс.	10	8
очень тяжелая форма	3	5
ДИА, баллы (среднее)	10,8	11,2
ДИКЖ, (среднее)	18,9	19,6
Среднее количество невоспалительных элементов	32,7	31,3
Кол-во папул (среднее)	18,6	18,1
Кол-во пустул (среднее)	21,6	20,7
Кол-во узлов (среднее)	3,6	3,7

Примечание. ГКС – глюкокортикоиды, ДИА – дерматологический индекс акне, ДИКЖ – дерматологический индекс качества жизни.

- **Рисунок 2.** Динамика изменения дерматологического индекса акне (ДИА) на фоне проводимой терапии
- **Figure 2.** The dynamics of changes in the dermatological acne index (DAI) against the background of ongoing therapy

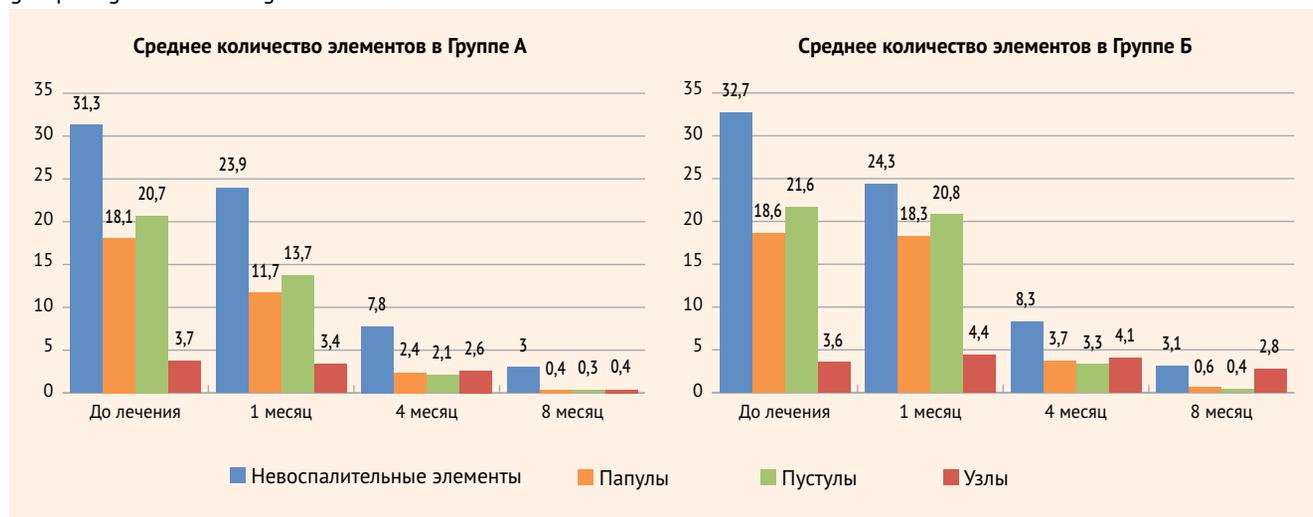


стически значимых различий ($p = 0,834$, $p = 0,056$, $p = 0,07$ соответственно).

При сравнении среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов в группе А и группе Б, представленных на рис. 3, были выявлены статистические различия в количестве папул и пустул спустя 1 мес. лечения ($p < 0,001$). Количество узлов на 4-м и 8-м мес. лечения в группе А также было ниже, чем в группе Б ($p < 0,001$). Количество узлов на 8-м мес. терапии в группе А снизилось на 89,2%, а в группе Б – на 22%. При анализе невоспалительных элементов не было выявлено статистически значимых различий.

Также был проведен анализ зависимости достижения двухбалльного снижения степени тяжести акне по шкале IGA в зависимости от наличия обострения акне в ходе терапии изотретиноином, представленный в табл. 2, и выявлены статистически значимые различия ($p = 0,012$).

- **Рисунок 3.** Динамика изменения среднего количества воспалительных и невоспалительных элементов в группе А и группе Б на фоне проводимой терапии
- **Figure 3.** The dynamics of changes in the average number of inflammatory and noninflammatory elements in group A and group B against the background of treatment



- **Таблица 2.** Анализ достижения двухбалльного снижения по шкале IGA в зависимости от наличия обострений акне
- **Table 2.** Analysis of the achievement of a two-point decrease according to the IGA scale depending on the presence of acne exacerbations

Показатель	Категории исхода/Единицы измерения	Достижение двухбалльного снижения по шкале IGA		p
		Наличие двухбалльного снижения	Отсутствие двухбалльного снижения	
Наличие обострений, абс., (%)	Отсутствие обострений	14 (66,67)	7 (33,33)	0,012*
	Наличие обострений	-	5 (100)	

При проведении анализа средней величины ДИКЖ в группе А и группе Б не удалось выявить значимых различий ($p = 0,681$, $p = 0,216$, $p = 0,09$, $p = 0,088$ соответственно).

Нежелательные явления

В ходе исследования у 26 пациентов (100%) наблюдался хейлит, у 8 (30%) – ретиноевый дерматит, 3 (11%) пациента сообщали о симптомах ксерофтальмии. Данные осложнения нивелировались средствами адьювантной терапии. У 7 (26%) пациентов наблюдалось транзиторное повышение печеночных ферментов не более чем на 10% от нормальных значений. Осложнений, связанных с приемом системных кортикостероидов, выявлено не было.

ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов исследования нами было выявлено, что в группе пациентов, получавших комбинированную терапию (группа А), не было зафиксировано обострений акне, практически все пациенты достигли как минимум двухбалльного снижения степени тяжести по шкале IGA за 8 мес. лечения, снижение индекса ДИА

к 8-му мес. было значительнее, чем в группе Б за счет регресса узлов. На первом месяце лечения в группе А было выявлено существенное снижение количества воспалительных элементов, в то время как в группе Б даже у тех пациентов, у которых не было обострения, данное снижение произошло позже.

В группе А, в которой применялась комбинированная терапия, не было зарегистрировано ни одного случая обострения угрей, хотя подобное может встречаться у пациентов с акне, получавших монотерапию изотретиноном. По данным литературы, обострение среднетяжелых и тяжелых форм акне за весь период лечения изотретиноном наблюдалось в среднем у 28% пациентов [22, 26, 27]. В нашем исследовании у группы Б, в которой проводилась монотерапия изотретиноном, данный показатель был выше (38%), что может быть связано с отбором пациентов только с тяжелыми формами акне, при которых риск обострений значительно повышается. В работах, опубликованных М. Chivot, посвященных парадоксальным обострениям акне на фоне терапии изотретиноном, было рекомендовано снижение дозы изотретиноина или добавление кортикостероидов для купирования данной побочной реакции. Однако даже купированное впоследствии обострение может привести к образованию новых воспалительных элементов, что продлит сроки терапии акне [22].

Мы не нашли различий в значениях ДИКЖ у пациентов в группах А и Б. Объяснением данного факта могут служить особенности психического ответа подростков, которые зависят не только от объективных проявлений болезни (изменения самочувствия или внешнего вида), но и от восприимчивости и уязвимости психики пациента, преморбидных особенностей личности и характеристик окружающего его социума [28]. Данные проведенных ранее исследований оценки качества жизни также не могут дать однозначных результатов, оценивающих соотношение тяжести заболевания и индивидуального восприятия пациента [28].

Ограничения исследования. Для более достоверных результатов требуются дальнейшие исследования с увеличением количества пациентов, сроков исследования, регистрации и анализа проявлений симптомокомплекса постакне с учетом времени от манифестации заболевания до начала терапии.

Также необходимы более точные шкалы оценки пациентами самой терапии, такие как ComРАQ, где 5 вопросов из 20, помимо симптомов, психологического состояния и социальной активности, посвящены вопросам об отношении к лечению [29]. На данный момент анкета проходит внешнюю проверку перед регистрацией для практического использования.

ВЫВОДЫ

Терапия тяжелых форм акне, несмотря на имеющееся этиотропное лечение, до сих пор вызывает ряд трудностей, связанных с длительностью, наличием большого количества побочных эффектов, в т. ч. и обострений основного заболевания, а главное, ее результат не всегда отвечает ожиданиям пациентов. В реалиях современного мира, стремящегося к толерантности и бодипозитиву, дети с тяжелыми формами вульгарных угрей или с симптомами постакне испытывают стигматизацию со стороны общества. Данные факты обуславливают оптимизацию выбора терапии тяжелых форм акне, обеспечивающей не только максимально быстрое разрешение высыпаний, но и способствующей более предсказуемому течению лечения.

Комбинированная терапия с использованием изотретиноина и дюранных кортикостероидов снижает количество обострений, а также ускоряет регресс глубоких элементов, тем самым воздействуя на основные факторы риска образования симптомокомплекса постакне и улучшая качество жизни пациентов.

Поступила / Received 06.10.2021

Поступила после рецензирования / Revised 21.10.2021

Принята в печать / Accepted 15.11.2021



Список литературы / References

1. Strauss J.S., Krowchuk D.P., Leyden J.J., Lucky A.W., Shalita A.R., Siegfried E.C. et al. Guidelines of care for acne vulgaris management. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56(4):651–63. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2006.08.048>.
2. Tan J.K., Bhatte K. A global perspective on the epidemiology of acne. *Br J Dermatol.* 2015;172(1 Suppl):3–12. <https://doi.org/10.1111/bjd.13462>.
3. Heng A.H.S., Chew F.T. Systematic review of the epidemiology of acne vulgaris. *Sci Rep.* 2020;10(1):5754. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-62715-3>.
4. Lynn D.D., Umari T., Dunnick C.A., Dellavalle R.P. The epidemiology of acne vulgaris in late adolescence. *Adolesc Health Med Ther.* 2016;7:13–25. <https://doi.org/10.2147/AHMT.S55832>.
5. Kurokawa I., Danby F.W., Ju Q., Wang X., Xiang L.F., Xia L. et al. New developments in our understanding of acne pathogenesis and treatment. *Exp Dermatol.* 2009;18(10):821–832. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0625.2009.00890.x>.
6. Anderson K.L., Dothard E.H., Huang K.E., Feldman S.R. Frequency of Primary Nonadherence to Acne Treatment. *JAMA Dermatol.* 2015;151(6):623–626. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.5254>.
7. Tan J., Frey M.P., Thiboutot D., Layton A., Eady A. Identifying the Impacts of Acne: A Delphi Survey of Patients and Clinicians. *J Cutan Med Surg.* 2020;24(3):259–266. <https://doi.org/10.1177/1203475420907088>.
8. Davern J., O'Donnell A.T. Stigma predicts health-related quality of life impairment, psychological distress, and somatic symptoms in acne sufferers. *PLoS ONE.* 2018;13(9):e0205009. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0205009>.
9. Roosta N., Black D.S., Peng D., Riley L.W. Skin disease and stigma in emerging adulthood: impact on healthy development. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(6):285–290. <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09053>.
10. Stamu-O'Brien C., Jafferany M., Carniciu S., Abdelmaksoud A. Psychodermatology of acne: Psychological aspects and effects of acne vulgaris. *J Cosmet Dermatol.* 2021;20(4):1080–1083. <https://doi.org/10.1111/jocd.13765>.
11. Samuels D.V., Rosenthal R., Lin R., Chaudhari S., Natsuaki M.N. Acne vulgaris and risk of depression and anxiety: A meta-analytic review. *J Am Acad Dermatol.* 2020;83(2):532–541. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.040>.
12. Kaymak Y., Taner E., Taner Y. Comparison of depression, anxiety and life quality in acne vulgaris patients who were treated with either isotretinoin or topical agents. *Int J Dermatol.* 2009;48(1):41–46. <https://doi.org/10.1111/j.1365-4632.2009.03806.x>.
13. Tan J.K., Tang J., Fung K., Gupta A.K., Richard Thomas D., Sapra S. et al. Development and validation of a Scale for Acne Scar Severity (SCAR-S) of the face and trunk. *J Cutan Med Surg.* 2010;14(4):156–160. <https://doi.org/10.2310/7750.2010.09037>.
14. Chuah S.Y., Goh C.L. The Impact of Post-Acne Scars on the Quality of Life Among Young Adults in Singapore. *J Cutan Aesthet Surg.* 2015;8(3):153–158. <https://doi.org/10.4103/0974-2077.167272>.
15. Goodman G. Acne and acne scarring – the case for active and early intervention. *Aust Fam Physician.* 2006;35(7):503–504. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16820822>.

16. Agrawal D.A., Khunger N. A Morphological Study of Acne Scarring and Its Relationship between Severity and Treatment of Active Acne. *J Cutan Aesthet Surg*. 2020;13(3):210–216. https://doi.org/10.4103/JCAS.JCAS_177_19.
17. Thiboutot D.M., Dréno B., Abanmi A., Alexis A.F., Araviiskaia E., Barona Cabal M.I. et al. Practical management of acne for clinicians: An international consensus from the Global Alliance to Improve Outcomes in Acne. *J Am Acad Dermatol*. 2018;78(2 Suppl. 1):S1–S23.e1. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2017.09.078>.
18. King K., Jones D.H., Daltrey D.C., Cunliffe W.J. A double-blind study of the effects of 13-cis-retinoic acid on acne, sebum excretion rate and microbial population. *Br J Dermatol*. 1982;107(5):583–590. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.1982.tb00410.x>.
19. Evaristo L.S.B.F., Bagatin E. Use of oral isotretinoin to treat acne in the public system: a hospital-based retrospective cohort. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(4):363–368. <https://doi.org/10.1590/1516-3180.2018.054405072019>.
20. Bauer L.B., Ornelas J.N., Elston D.M., Alikhan A. Isotretinoin: controversies, facts, and recommendations. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016;9(11):1435–1442. <https://doi.org/10.1080/17512433.2016.1213629>.
21. Layton A. The use of isotretinoin in acne. *Dermatoendocrinol*. 2009;1(3):162–169. <https://doi.org/10.4161/derm.1.3.9364>.
22. Chivot M. Retinoid therapy for acne. A comparative review. *Am J Clin Dermatol*. 2005;6(1):13–19. <https://doi.org/10.2165/00128071-200506010-00002>.
23. Demircay Z., Kus S., Sur H. Predictive factors for acne flare during isotretinoin treatment. *Eur J Dermatol*. 2008;18(4):452–456. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18573721>.
24. Tan J.K., Vasey K., Fung K.Y. Beliefs and perceptions of patients with acne. *J Am Acad Dermatol*. 2001;44(3):439–445. <https://doi.org/10.1067/mjd.2001.111340>.
25. Jin J., Sklar G.E., Min Sen Oh V., Chuen Li S. Factors affecting therapeutic compliance: A review from the patient's perspective. *Ther Clin Risk Manag*. 2008;4(1):269–286. <https://doi.org/10.2147/tcrm.s1458>.
26. Hermes B., Praetel C., Henz B.M. Medium dose isotretinoin for the treatment of acne. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 1998;11(2):117–121. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9784036>.
27. Pandey D., Agrawal S. Efficacy of Isotretinoin and Antihistamine versus Isotretinoin Alone in the Treatment of Moderate to Severe Acne: A Randomised Control Trial. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2019;17(65):14–19. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31734672>.
28. Gupta A., Sharma Y.K., Dash K.N., Chaudhari N.D., Jethani S. Quality of life in acne vulgaris: Relationship to clinical severity and demographic data. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. 2016;82(3):292–297. <https://doi.org/10.4103/0378-6323.173593>.
29. McLellan C., Frey M.P., Thiboutot D., Layton A., Chren M.M., Tan J. Development of a Comprehensive Quality-of-Life Measure for Facial and Torso Acne. *J Cutan Med Surg*. 2018;22(3):304–311. <https://doi.org/10.1177/1203475418756379>.

Вклад авторов:

Концепция и дизайн исследования – **Круглова Л.С.**

Написание текста – **Тамразова А.В.**

Сбор и обработка материалов – **Грязева Н.В.**

Анализ материала – **Тамразова А.В.**

Contribution of authors:

Study concept and design – **Larisa S. Kruglova**

Text development – **Anait V. Tamrazova**

Collection and processing of materials – **Natalia V. Gryazeva**

Material analysis – **Anait V. Tamrazova**

Информация об авторах:

Круглова Лариса Сергеевна, д.м.н., профессор, заведующая кафедрой дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; kruglovals@mail.ru

Грязева Наталья Владимировна, к.м.н., доцент кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; tyngrik@yandex.ru

Тамразова Анаит Вардановна, аспирант кафедры дерматовенерологии и косметологии, Центральная государственная медицинская академия Управления делами Президента РФ; 121359, Россия, Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А; anaittamrazova@gmail.com

Information about the authors:

Larisa S. Kruglova, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; kruglovals@mail.ru

Natalia V. Gryazeva, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor at the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; tyngrik@yandex.ru

Anait V. Tamrazova, Postgraduate Student of the Department of Dermatovenereology and Cosmetology, Central State Medical Academy of the Presidential Administration of the Russian Federation; 19, Bldg. 1A, Marshal Timoshenko St., Moscow, 121359, Russia; anaittamrazova@gmail.com